

Aus dem anästhesiologischen Institut der Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. K. Peter

**PSYCHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG DER ORALEN  
PRÄMEDIKATION MIT MIDAZOLAM UND DER ANTAGONISIERUNG DER  
FLUNITRAZEPAMWIRKUNG MIT RO 15-1788 NACH EINER  
"BALANCIERTEN ANÄSTHESIE".**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Enrico Calzia  
aus  
Genua (Italien)  
Jahr  
1988





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41555208\\_0005](https://archive.org/details/IA41555208_0005)



Aus dem anästhesiologischen Institut der Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. K. Peter

**PSYCHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG DER ORALEN  
PRÄMEDIKATION MIT MIDAZOLAM UND DER ANTAGONISIERUNG DER  
FLUNITRAZEPAMWIRKUNG MIT RO 15-1788 NACH EINER  
"BALANCIERTEN ANÄSTHESIE".**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Enrico Calzia  
aus  
Genua (Italien)  
Jahr  
1988

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

BERICHTERSTATTER:

Prof. Dr. K. Peter

MITBERICHTERSTATTER:

Prof. Dr. R. Heyendorf

MITBETREUUNG DURCH DIE  
PROMOVIERTEN MITARBEITER:

DR. MED. CH. MADLER  
FRAU DR. G. MENDL

DEKAN:

Prof. Dr. W. Spann

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG:

07.07.1988

## INHALT

|             |                                                                                                                                                   |       |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.          | Einleitung                                                                                                                                        | S. 6  |
| <u>I.1.</u> | <u>Biochemie und pharmakologische Wirkungsme-</u><br><u>chanismen der Benzodiazepine und des Benzo-</u><br><u>diazepinantagonisten RO 15-1788</u> |       |
| I.1.1.      | Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine.<br>Benzodiazepinrezeptoren                                                                                | S. 9  |
| I.1.2.      | Der Benzodiazepinrezeptor                                                                                                                         | S. 11 |
| I.1.3.      | Benzodiazepinrezeptor-Antagonisten                                                                                                                | S. 13 |
| I.1.4.      | RO 15-1788                                                                                                                                        | S. 13 |
| <u>I.2.</u> | <u>Benzodiazepine in der Anästhesie</u>                                                                                                           |       |
| I.2.1.      | Der präoperative Streß, Aufgaben der Narkose-<br>prämedikation, Benzodiazepine als Prämedi-<br>kationssubstanzen                                  | S. 16 |
| I.2.2.      | Midazolam in der Anästhesie                                                                                                                       | S. 18 |
| I.2.3.      | Die "balancierte Anästhesie"                                                                                                                      | S. 21 |
| I.2.4.      | Der Benzodiazepinantagonist RO 15-1788,<br>Ergebnisse klinischer Studien und Anwendungs-<br>möglichkeiten für die Anästhesie                      | S. 22 |

|             |                                                                                          |       |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <u>II.</u>  | <u>Material und Methode</u>                                                              | S. 25 |
| II.1.       | Anästhesiologisches Vorgehen                                                             | S. 26 |
| II.2.       | Darstellung des Testmaterials                                                            | S. 28 |
| II.2.1.     | Das "STATE-TRAIT-ANXIETY-INVENTORY"<br>nach Spielberger                                  | S. 28 |
| II.2.2.     | Die Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen                                                 | S. 31 |
| II.2.3.     | Die Messung von optischen Einfach- und<br>Wahlreaktionszeiten                            | S. 32 |
| II.2.3.1.   | Theoretische Grundlagen des Tests                                                        | S. 32 |
| II.2.3.2.   | Durchführung des Tests                                                                   | S. 33 |
| II.2.4.     | Überprüfung des Kurzzeitgedächtnisses                                                    | S. 35 |
| II.2.5.     | Messung der subjektiven Schmerzwahrnehmung<br>mit einer visuellen Analogskala nach Scott | S. 36 |
| II.3.       | Versuchsablauf                                                                           | S. 37 |
| II.4.       | Statistische Methoden                                                                    | S. 40 |
| <u>III.</u> | <u>Ergebnisse</u>                                                                        |       |
| III.1.      | Ergebnisse des "STATE-TRAIT-ANXIETY-<br>INVENTORY" nach Spielberger                      | S. 41 |

|        |                                                             |       |
|--------|-------------------------------------------------------------|-------|
| III.2. | Ergebnisse der präoperativen Befindlichkeit                 | S. 43 |
| III.3. | Ergebnisse der Kurzzeitgedächtnisleistung                   | S. 45 |
| III.4. | Die Ergebnisse der subjektiven Schmerzempfindung            | S. 48 |
| III.5. | Ergebnisse der Messung von Einfach- und Wahlreaktionszeiten | S. 51 |
| III.6. | Die Verträglichkeit von RO 15-1788                          | S. 56 |

#### IV. Diskussion der Ergebnisse

|       |                                                                                                                                                  |       |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| IV.1. | Die Untersuchung der anxiolytischen Wirkung von Midazolam                                                                                        | S. 57 |
| IV.2. | Beeinflussung der präoperativen Befindlichkeit durch Midazolam                                                                                   | S. 58 |
| IV.3. | Einfluß der Midazolam-Prämedikation auf die Kurzzeitgedächtnisleistung und Reversibilität der amnestischen Benzodiazepinwirkung durch RO 15-1788 | S. 58 |
| IV.4. | Subjektive Schmerzempfindung nach Midazolam und nach Antagonisierung der Benzodiazepinwirkung                                                    | S. 59 |
| IV.5. | Einfach- und Wahlreaktionszeiten, Abhängigkeit von der Midazolam-Prämedikation und Wirkung von RO 15-1788                                        | S. 61 |

|                  |                                                                                                                          |       |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| IV.6.            | Die Beurteilung von Midazolam als<br>orale Prämedikationssubstanz                                                        | S. 62 |
| IV.7.            | Die Beurteilung von RO 15-1788 zur Anta-<br>gonisierung der Benzodiazepineffekte<br>nach einer "balancierten Anästhesie" | S. 63 |
| IV.8.            | Zusammenfassende Beurteilung der<br>Testmethode                                                                          | S. 65 |
| <u>V.</u>        | <u>Zusammenfassung</u>                                                                                                   | S. 66 |
| <u>Literatur</u> |                                                                                                                          | S. 70 |

## 1. EINLEITUNG

Seit nahezu dreißig Jahren werden Benzodiazepine klinisch eingesetzt. Ihre Wirkung am Menschen erstreckt sich auf Sedierung, Anxiolyse, Amnesie, Muskelrelaxierung und antikonvulsive Aktivität (21).

Das weite Wirkungsspektrum und die große therapeutische Breite dieser Substanzen führten zur breiten klinischen Anwendung.

In der Anästhesiologie haben Benzodiazepine mehrere Indikationen.

Sie können zur Narkoseprämedikation oder zur Supplementierung einer Allgemeinanästhesie eingesetzt werden. Auch die Narkoseeinleitung ist mit Benzodiazepinen möglich. Dies ist zwar kein Routineverfahren, da ihre Wirkung im Vergleich zu der anderer i.v. Narkotika verzögert eintritt (21,52) und außerdem abhängig ist von Injektionsdosis und -zeit (21). Die große Kreislaufstabilität dieser Induktionstechnik läßt sie jedoch indiziert erscheinen (21,33).

Auf Intensivpflegestationen werden Benzodiazepine zur Sedierung und Anxiolyse von Beatmungspatienten verabreicht, wobei in dieser Situation erwünscht wird, daß dieser

noch wach und kooperativ bleibt.

Diazepam, Flunitrazepam und Midazolam sind die in der Anästhesiologie am meisten eingesetzten Benzodiazepinderivate (33).

Diese Präparate weisen untereinander die gleichen qualitativen Wirkungen auf, jedoch bestehen pharmakodynamisch quantitative Unterschiede (33).

Midazolam wurde vor wenigen Jahren neu in die Klinik eingeführt. Seine besonderen Eigenschaften im Hinblick auf die Anwendung in der Anästhesie sollen später in einem eigenen Kapitel näher beschrieben werden.

Ein Ziel dieser Studie ist die Untersuchung von Midazolam als orale Prämedikationssubstanz, wobei als Parameter zur Beurteilung der Wirkung die Anxiolyse, die subjektive Befindlichkeit des Patienten und der Grad der Sedierung gewählt wurden.

Einige vor kurzem entdeckte Benzodiazepinderivate erwiesen sich bei näherer Untersuchung als Antagonisten dieser Stoffklasse. Die Möglichkeit der Reversibilität zentralnervöser Effekte trägt zur sicheren Anwendung der Benzodiazepine als Narkosesubstanzen bei.

Das zweite Teilziel dieser Studie ist deswegen die Untersuchung der Antagonisierung der Flunitrazepam-Wirkung durch RO 15-1788 nach einer sogenannten "balancierten Anästhesie".

Besonderer Wert wurde auf die Erfassung von Sedierungseffekten und Schmerzempfinden nach Gabe von RO 15-1788 oder Placebo gelegt.



I.1. BIOCHEMIE UND PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGSMECHANISMEN  
DER BENZODIAZEPINE UND DES BENZODIAZEPINANTAGONISTEN  
RO 15-1788

I.1.1. WIRKUNGSMECHANISMUS DER BENZODIAZEPINE. BENZO-  
DIAZEPINREZEPTOREN

Zur Untersuchung der Wechselwirkungen von Opiaten mit Opiatrezeptoren hatte man tritiummarkierte Derivate eingesetzt. Mit der gleichen Technik wurde später nach Rezeptoren für andere Stoffklassen, sowie nach körpereigenen Liganden dafür gesucht (58). Dabei wurde eine spezifische Verteilung von Bindungsstellen für tritiummarkiertes Diazepam entdeckt (46), deren Dichte besonders im frontalen und occipitalen Cortex, im Hippocampus und Cerebellum hoch ist (11,46). In Abhängigkeit von ihrer Affinität zu den Bindungsstellen können sich Benzodiazepine gegenseitig kompetitiv verdrängen (47), die Affinität wiederum scheint der Wirkungsstärke der einzelnen Präparate zu entsprechen (47,11).

Aus der Verteilung der Benzodiazepin-Rezeptoren war ein Zusammenhang der Wirkung mit den inhibierenden GABA-ergen

Synapsen zu vermuten. Nur dieses Neurotransmittersystem besitzt im ZNS ähnlich verteilte Bindungsstellen (47).

Angriffspunkt des schlafinduzierten Effektes der Benzodiazepine ist das limbische System. Von dort ausgehende Erregungen aktivieren die Formatio reticularis und in der Folge das sogenannte aufsteigende, retikuläre, aktivierende System. Damit kommt es zu einem Wachzustand des Individuums.

Wird die vom limbischen System ausgehende Erregung der Formatio reticularis durch Benzodiazepine gehemmt, führt dies zu Schlafinduktion (11,54).

Die anxiolytische Wirkung, die immer mit den anderen Effekten der Benzodiazepine einhergeht, wird ebenfalls über die Wechselwirkung mit Strukturen des limbischen Systems vermittelt. So werden die Mammillarkörper als möglicher Angriffspunkt der benzodiazepininduzierten Anxiolyse vermutet (29).

Es muß in diesem Zusammenhang beachtet werden, daß anxiolytische Effekte von Psychopharmaka primär am Tiermodell festgestellt und quantifiziert werden. Dies gilt auch für Benzodiazepine.

Anxiolyse am Menschen zu objektivieren ist schwer, da

Angst eine subjektive Empfindung des einzelnen Menschen ist. Psychologische Fragebögen lassen hier am ehesten eine objektive Beurteilung zu (21,11).

In den letzten Jahren wurde der Wechselwirkung der Benzodiazepine mit ihren Rezeptoren, sowie dem daraus resultierenden Wirkungsmechanismus viel Aufmerksamkeit geschenkt.

Es liegt inzwischen eine detaillierte Modellvorstellung über diese Vorgänge vor, die im folgenden näher beschrieben wird.

#### I.1.2. DER BENZODIAZEPINREZEPTOR

Aufgrund elektronenoptischer Untersuchungen wurde der Benzodiazepinrezeptor in der subsynaptischen Membran GABA-erger Synapsen lokalisiert (45).

Seine Funktion wird folgendermaßen erklärt (49,11):

Er bildet dort einen Komplex mit dem GABA-Rezeptor und dem Chlorid-Ionen-Kanal, und stellt ein Bindeglied zwischen diesen zwei Strukturen dar. Bei Besetzung des GABA-Rezeptors

mit dem eigenen Liganden vermittelt er die Öffnung der Chlorid-Kanäle, wodurch es zum Einstrom von Chlorid-Ionen kommt, was zu einer Hyperpolarisation der Membran führt. Darin äußert sich elektrophysiologisch die hemmende Wirkung GABA-erger Synapsen.

Ein körpereigener Ligand für den Benzodiazepinrezeptor scheint für die beschriebenen Vorgänge nicht notwendig zu sein. Eine derartige Substanz konnte bisher nicht gefunden werden.

Besetzt ein Benzodiazepinmolekül den eigenen Rezeptor, dann nimmt die Affinität des GABA-Rezeptors für GABA zu. Es folgt daraus eine Verstärkung der hemmenden Wirkung durch eine Zunahme der Öffnungsfrequenz des Chlorid-Kanals, ohne daß die Funktion des Kanals irgendwie verändert wird.

Im Gegensatz hierzu wird vermutet, daß Barbiturate die Öffnungszeit der Chlorid-Kanäle, also deren Funktion, beeinflussen (48).

Die Wirkung der Benzodiazepine läßt sich also als eine Förderung der Hemmung über GABA-erge Synapsen beschreiben. Midazolam scheint außerdem die Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt zu hemmen, was zu einer Häufung des Neurotransmitters am Rezeptor führt (52).

### I.1.3. BENZODIAZEPINREZEPTOR-ANTAGONISTEN

Auf der Suche nach neuen Benzodiazepin-Derivaten wurden Substanzen mit hoher Affinität zum Rezeptor entdeckt, die aber keine der benzodiazepineigenen Wirkungen entfalteten.

Durch genauere Untersuchungen stellte sich heraus, daß diese Stoffe als kompetitive Antagonisten am Benzodiazepin-Rezeptor wirken und damit in der Lage sind, die zentralnervösen Wirkungen anderer Benzodiazepine aufzuheben (24).

Der inzwischen sowohl tierexperimentell als auch klinisch am meisten untersuchte Benzodiazepin-Antagonist ist das RO 15-1788.

### I.1.4. RO 15-1788

Chemisch ist RO 15-1788 in der Stoffklasse der Benzodiazepine einzuordnen. Abbildung 1 gibt seine Strukturformel wieder:

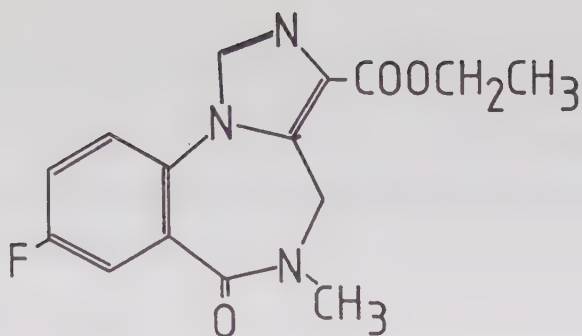


Abb. 1: Strukturformel von RO 15-1788 (aus 24).

Mit Hilfe von tritiummarkiertem RO 15-1788 konnte in vitro nachgewiesen werden, daß es sich an dieselben Rezeptoren bindet wie auch andere Benzodiazepine (44). Es wirkt als ein reiner kompetitiver Rezeptor-Antagonist im klassischen Sinne, indem es die Benzodiazepin-Bindungsstelle besetzt, ohne eine funktionell relevante Änderung des Rezeptors zu verursachen (49). RO 15-1788 reagiert nur mit den Benzodiazepinrezeptoren vom sogenannten "zentralen Typ". Im Gegensatz hierzu besitzen andere Benzodiazepine Bindungsstellen auch außerhalb des ZNS (24).

Die neue Substanz wurde zunächst in einer Reihe

tierexperimenteller Untersuchungen untersucht. Sie erwies sich als weniger toxisch als die meisten klassischen Benzodiazepine (24).

Dosisabhängig verdrängt es tritiummarkiertes Diazepam und Flunitrazepam aus der Synaptosomen-Fraktion der Hirnrinde von Ratten (24).

Elektrophysiologische Untersuchungen an Katzen und Ratten belegen die antagonistische Wirkung von RO 15-1788 (50).

Über die Wechselwirkung mit den Rezeptoren neutralisiert es die zentralnervösen Benzodiazepineffekte.

Ebenso erwies es sich in neurologischen und Verhaltensstudien als ein sehr wirksamer Antagonist, ohne daß es selbst agonistische Effekte entfaltet (6).

## I.2. BENZODIAZEPINE IN DER ANÄSTHESIE

### I.2.1. DER PRÄOPERATIVE STRESS, AUFGABEN DER NARKOSE- PRÄMEDIKATION, BENZODIAZEPINE ALS PRÄMEDIKATIONS- SUBSTANZEN

Jeder chirurgische Eingriff bedingt für den Patienten präoperativen Streß. Zu den emotionalen Komponenten dieses präoperativen Stresses werden Angst, Depression und Asthenie gezählt (60).

Als Auslöser sind die plötzliche Änderung des sozialen Umfeldes und die Annahme der Krankenrolle von großer Bedeutung. Weitere Faktoren sind die Schwere der Erkrankung, das Ausmaß des erforderlichen operativen Eingriffs, die häufig präoperativ notwendigen invasiven Diagnoseverfahren sowie vorbereitende Maßnahmen und die Erwartung von postoperativen Unannehmlichkeiten wie Schmerz, Immobilisation und die Möglichkeit intensiver therapeutischer Maßnahmen (41).

Aufgabe der Prämedikation in diesem Zusammenhang ist es, den präoperativen Streß zu reduzieren und es dem Patienten zu ermöglichen, dem operativen Eingriff möglichst entspannt und angstfrei entgegenzusehen.

Der Einfluß der präoperativen psychischen Befindlichkeit auf die postoperative Restitution des Patienten wurde in mehreren Studien untersucht. So wird das postoperative Schmerzerleben von präoperativen emotionalen Faktoren beeinflusst (41). Hinzu kommt, daß der präoperative Streß zu einer Ausschüttung endogener Katecholamine führt, die besonders bei Patienten mit Herz- und Kreislauferkrankungen die Narkoseführung erschweren kann. Deshalb ist die Reduktion des präoperativen Stresses nicht nur eine humanitäre Aufgabe des Arztes. Sie hat auch hinsichtlich der notwendigen perioperativen Therapie große Bedeutung.

Ziel jeder Prämedikation ist es deshalb, neben anderen fakultativ erwünschten Effekten Sedierung und Anxiolyse herbeizuführen (59).

Die Trennung zwischen Sedierung und Anxiolyse hervorzuheben, ist von besonderer Bedeutung, denn in der Praxis werden häufig beide Begriffe fälschlicherweise synonym verwendet. Im Idealfall sollte der prämedizierte Patient angstfrei, möglichst aber nicht hypnotisch, sondern noch kooperativ sein (21).

Das aufklärende Gespräch des Arztes mit dem Patienten im Rahmen der Prämedikationsvisite soll ebenfalls zu einer Reduktion der präoperativen Angst führen (59).

Für eine ergänzende medikamentöse Therapie bieten sich in dieser Hinsicht Benzodiazepine geradezu an.

Eine Prämedikation mit Neuroleptika, Morphinderivaten, Phenothiazinen und Barbituraten hingegen wirkt kaum anxiolytisch.

Neben den bisher hauptsächlich in der Anästhesiologie verwendeten Derivaten Diazepam und Flunitrazepam ist neuerlich Midazolam hinzugekommen, das aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften neue Einsatzmöglichkeiten bietet. Im nächsten Kapitel soll Midazolam näher beschrieben werden.

### I.2.2. MIDAZOLAM IN DER ANÄSTHESIE

Midazolam unterscheidet sich in pharmakologischer Hinsicht von den bisher bekannten Benzodiazepinen. In bestimmten klinisch-anästhesiologischen Situationen erscheint es dadurch geeigneter:

- Midazolam ist wasserlöslich, braucht daher keine Lösungsvermittler. Die i.v. und i.m. Applikation erfolgt

gewebeschonend, es treten keine Schmerzen oder Venenreizung an der Injektionsstelle auf.

- Die Absorption nach i.m. Applikation ist rasch und vollständig.
- Es besitzt eine kurze Wirkungsdauer, bedingt durch die schnelle Metabolisierung zu inaktiven Derivaten, und durch die kurze Eliminationshalbwertszeit (21,39,33, 52,51,1,67,64,23,36).

Midazolam kann zur i.m. Prämedikation eingesetzt werden (61,63,14), es scheint intramuskulär verabreicht anxiolytisch wirken zu können.

Vinik und Dhamee benutzten eine visuelle Analogskala zur Messung der Anxiolyse nach i.m. Gabe von Midazolam. Vinik konnte eine signifikant höhere Anxiolyse im Vergleich zu Placebo messen (62). Dagegen fand Dhamee 60 Minuten nach der Verabreichung keinen signifikanten Unterschied.

Tolksdorf beschreibt die anxiolytische Wirkung von Midazolam als sehr gut (60,61).

Nach intravenöser Applikation sollen hypnotische und anxiolytische Effekte innerhalb von 1-2 Minuten auftreten und bis zu einer halben Stunde anhalten (21).

Für kürzer dauernde und ambulante Eingriffe ist die

Prämedikation mit Midazolam aufgrund der kürzeren Wirkungsdauer von Vorteil. Allerdings ist für die abendliche Prämedikation und bei langen Operationswartezeiten, mit denen im Rahmen des normalen Klinikbetriebes zu rechnen ist, die Anwendung länger wirkender Substanzen vorzuziehen (21).

Reves, e.a. schreiben, Midazolam sei intravenös verabreicht hervorragend anxiolytisch wirksam und damit zur Supplementierung einer nicht ausreichenden Prämedikation geeignet (52). Midazolam kann intravenös zur Narkoseeinleitung verabreicht werden. Es ist jedoch in Bezug auf die Einleitungszeit dem Thiopental unterlegen. Nach Eintreten der Bewußtlosigkeit führt Thiopental schneller zum Erlöschen des Cornealreflexes. Die notwendige Einleitungs-dosis von Midazolam unterliegt einer größeren individuellen Streuung (52).

Zur Narkoseaufrechterhaltung kann Midazolam eingesetzt werden und erfordert geringere Mengen supplementierender Narkotika als Thiopental. Allerdings ist Midazolam nicht in der Lage, ohne Supplementierung eine ausreichende Narkosetiefe herbeizuführen (52).

In der ersten postoperativen Stunde erlangt der Patient nach Anwendung von Midazolam langsamer das Bewußtsein wieder als nach Thiopental. In den folgenden Stunden

ist kein Unterschied in der Bewußtseinslage mehr feststellbar (52). Nach Midazolam, sowie nach Thiopental, kann der Patient nach 2-3 Stunden in Begleitung einer erwachsenen Person von der Klinik entlassen werden (52). Die Verkehrstüchtigkeit nach Midazolam ist nach 6 Stunden wieder erreicht (21).

### I.2.3. DIE BALANCIERTE ANÄSTHESIE

Eine balancierte Anästhesie ist eine kombinierte Narkoseart, die mit Analgetika, Hypnotika und Muskelrelaxantien aufrechterhalten wird, wobei die Wirkungen der einzelnen Substanzen sich hinsichtlich der Anforderungen an eine Allgemeinanästhesie supplementieren (33).

Ursprünglich wurde bei dieser Narkoseart der hypnotische Anteil mit Dehydrobenzperidol durchgeführt. DHB führt jedoch nicht über mäßige hypnotische Stadien hinaus und besitzt außerdem starke neuroleptische Nebenwirkungen, so daß es nahelag, an seiner statt Benzodiazepine einzusetzen (21).

Im Gegensatz zur klassischen Definition der balancierten Anästhesie wird die Narkose meistens mit einem schnellwirkenden Barbiturat eingeleitet, zur Aufrechterhaltung

werden Fentanyl und Benzodiazepine mit einem Inhalationsnarkotikum und einem Muskelrelaxans kombiniert (33).

#### I.2.4. DER BENZODIAZEPINANTAGONIST RO 15-1788, ERGEBNISSE KLINISCHER STUDIEN UND ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN FÜR DIE ANÄSTHESIE

In den letzten Jahren wurde der Benzodiazepinantagonist RO 15-1788 mehrfach klinisch untersucht.

Die Wirksamkeit und die pharmakokinetischen Eigenschaften am Menschen wurden zunächst an freiwilligen Versuchspersonen untersucht (16,15).

An 18 Freiwilligen wurde die Verträglichkeit der Substanz getestet (12), sie erwies sich sowohl lokal als auch allgemein als sehr gut.

Pharmakokinetische Untersuchungen führten zur Ermittlung einer kurzen Eliminationshalbwertszeit und hohen Plasmaclearance des Präparates, wobei diesbezüglich die Zahlen in den einzelnen Untersuchungen etwas schwanken (31,34). Im Einklang hiermit steht die kurze Wirkungsdauer, die in den bisher veröffentlichten Studien festgestellt wurde

(16,15,34,13,9,19,35).

Die Pharmakokinetik des Antagonisten wird durch gleichzeitig verabreichte Benzodiazepine nicht beeinflusst (32). Als notwendige Dosis zur Antagonisierung des Benzodiazepineffektes wurden 0,3 bis 0,7 mg i.v. ermittelt (35). Zur Prüfung der antagonistischen Eigenschaften von RO 15-1788 nach Anwendung von Benzodiazepinen wurden im Rahmen klinischer Studien psychometrische Testverfahren eingesetzt, die zur Messung höherer zentralnervöser Funktionen geeignet sind (16,15,34,13,9,19,35). Benzodiazepininduzierte Schlafstadien sind durch den Antagonisten reversibel (15). Nach intravenöser Gabe von RO 15-1788 erlangten die Patienten schnell wieder die intellektuelle und psychomotorische Leistungsfähigkeit (34,13,19,35). Die Eigenschaften von RO 15-1788 bieten dem Anästhesisten Einsatzmöglichkeiten in den Situationen, wo Benzodiazepinwirkungen sicher und schnell antagonisiert werden müssen. Das trifft für Benzodiazepin-Überdosierungen zu, vor allem dann, wenn sie, besonders in Kombination mit anderen ZNS-wirksamen Stoffen, zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können. Gerade in diesen Situationen muß aber berücksichtigt werden, daß das Präparat eine kürzere Wirkungsdauer hat als andere Benzodiazepine. Einige Stunden nach erfolgreicher Antagonisierung können

Patienten wieder in tiefere Schlafstadien zurücksinken (16,15).

Eine ausreichend lange Überwachung des Patienten muß gewährleistet sein. Der Einsatz von RO 15-1788 nach ambulanten Eingriffen ist nicht empfehlenswert (35).

In der Intensivmedizin bietet RO 15-1788 die Möglichkeit, die häufig notwendige Sedierung durch Benzodiazepine rückgängig zu machen, um bei Bedarf den neurologischen Status des Patienten beurteilen zu können.

Bei Vergiftungen durch Benzodiazepine kann RO 15-1788 als spezifisches Antidot eingesetzt werden.

## II. MATERIAL UND METHODE

Untersucht wurden 22 Patienten der ASA Gruppen I und II beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 26 und 65 Jahren, die sich einer Cholezystektomie unter Allgemeinnarkose von einer Dauer von 90 bis 150 Minuten unterziehen mußten.

In randomisierter Doppelblindanordnung wurden die Patienten in zwei Gruppen von jeweils 11 geteilt.

Die Patienten wurden nach einer gründlichen ärztlichen Untersuchung für die vorliegende Studie ausgewählt.

Ausschlußkriterien waren:

- Schwangere Frauen.
- Patienten, bei denen in der Vergangenheit irgendein Fall von Überempfindlichkeit gegen Medikamente aufgetreten ist.
- Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen, die über längere Zeit hinweg mit Psychopharmaka behandelt wurden.
- Patienten, die unter chronischer Behandlung mit Benzodiazepinen in hohen Dosen standen.
- Patienten mit schweren organischen Krankheiten.
- Schwere Komplikationen, die während der Anästhesie

auftraten, vor der Injektion von RO 15-1788 oder Placebo.

Nach Aufklärung über den Zweck der Studie wurde die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme eingeholt.

### II.1. ANÄSTHESIOLOGISCHES VORGEHEN

Zur Prämedikation erhielten alle Patienten am Vorabend der Operation 1-2 mg Flunitrazepam p.o. und 45 Minuten vor Narkoseeinleitung 7,5 mg Midazolam p.o.

Zur Narkoseeinleitung wurde ein Venflon-Katheter in eine Handrückenvene eingeführt und die fortlaufende Messung des Blutdrucks sowie die kontinuierliche Überwachung des EKG vorbereitet.

Nach der Vorbehandlung mit Sauerstoff während 3 bis 5 Minuten erfolgte die Messung von Herzfrequenz und Blutdruck.

Anschließend wurden 0,1 mg Fentanyl i.v. injiziert und die Infusion einer 5%igen Glucoselösung begonnen. 2 Minuten später erfolgte die Injektion von Flunitrazepam in einer Dosis von 0,03-0,04 mg pro kg Körpergewicht.

Die Gesamtdosis von Flunitrazepam wurde der klinischen Reaktion angepaßt.

Nach Verschwinden des Lidreflexes wurde Pancuronium in einer Dosis von 0,1 mg pro kg Körpergewicht verabreicht.

Nach manueller Beatmung mit  $N_2O/O_2$  im Verhältnis von 1 : 1 erfolgte die Trachealintubation und maschinelle Beatmung mit einem Atemzugvolumen von 10 ml pro kg Körpergewicht und Minute.

Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mittels zweier i.v. Bolusinjektionen von Fentanyl 3 Minuten vor Beginn der Operation und bei Operationsbeginn, wobei die erste Dosis 5 $\mu$ g pro kg Körpergewicht betrug, gefolgt von einer zweiten in Höhe von 1,5 - 2 $\mu$ g pro kg Körpergewicht.

Falls der Blutdruck und/oder Herzfrequenz nach der Injektion der zweiten Fentanyl-Dosis 30% höher waren als die vor der Intubation gemessenen Werte, so wurde eine andere Narkosetechnik angewendet, und der betreffende Patient von der Studie ausgeschlossen.

Am Ende der Operation erhielten die Patienten zur Dekurarisierung 2,5 mg Prostigmin und 1 mg Atropin i.v. Anschließend erfolgte die Injektion von RO 15-1788 oder Placebo.

## II.2. DARSTELLUNG DES TESTMATERIALS

Für die Studie wurden die im Folgenden beschriebenen Testverfahren ausgesucht. Sie wurden alle bereits im Rahmen mehrerer Untersuchungen chirurgisch-anästhesiologischer Patienten eingesetzt (57,4,25,66,3,2,55,62,20,8,43,18,5) und zeichnen sich aus durch hohe Validität, Reliabilität und Objektivität.

Wegen der Kürze und der einfachen Durchführbarkeit bedeuteten sie keine wesentliche zusätzliche Belastung für den Patienten.

### II.2.1. DAS "STATE-TRAIT-ANXIETY-INVENTORY" NACH SPIELBERGER

Mehrere Tests, die eine Messung von Angst erlauben, wurden im Zusammenhang mit Untersuchungen an chirurgischen Patienten eingesetzt (60,26).

Auch visuelle Analogskalen werden zur Untersuchung des anxiolytischen Effektes einer Prämedikation benutzt (63,14).

Das in dieser Studie benutzte "State-Trait-Anxiety-Inventory", das zur Messung der Anxiolyse nach Midazolam diente, besteht aus zwei Selbstbeschreibungsfragebögen. Der eine (STAI X 1) soll Angst als momentanen emotionalen Zustand, der andere (STAI X 2) Angst als stabile Persönlichkeitseigenschaft (Trait-Angst) messen. Spielberger, wie auch andere Autoren, haben auf diesen Unterschied der Angstqualitäten hingewiesen (26,37,56). Die Angst vor einem operativen Eingriff ist als momentane Zustandsangst (State-Angst) zu verstehen und läßt sich am ehesten mit einem entsprechenden Fragebogen messen (26).

Jeder der Fragebögen, aus denen der STAI zusammengesetzt ist, enthält 20 Aussagen, die entweder positiv in Richtung Angstfreiheit, oder negativ in Richtung Angst formuliert sind.

Im STAI X 1 betonen die Aussagen den augenblicklichen Zustand (z.B. "ich bin ruhig", "ich fühle mich geborgen"), im STAI X 2 dagegen den allgemeinen Gefühlszustand (z.B. "ich neige dazu, alles schwer zu nehmen", "ich mache mir Sorgen über mögliches Mißgeschick"). Anhand einer Skala von vier möglichen Antworten soll der Patient angeben, wie sehr jede Aussage für ihn zutreffend ist. Bei diesem Test wird für den Patienten nicht ersichtlich, daß hier Angst untersucht wird.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt aufgrund einer Skala von 20 bis 80 Testpunkten. Die beiden Extremwerte entsprechen dann jeweils dem Nichtvorhandensein von Angst und der maximalen Angstintensität. Die anhand einer Eichstichprobe gesunder Probanden ermittelten Normwerte beider Skalen betragen für den STAI X 1  $\bar{X} = 36,8$  für Männer und  $\bar{X} = 38,08$  für Frauen, für den STAI X 2  $\bar{X} = 34,45$  für Männer und  $\bar{X} = 37,01$  für Frauen.

Der STAI X 1 hat sich als sehr aussagefähig zur Untersuchung der Zustandsangst chirurgischer Patienten erwiesen (57).

Auerbach konnte zeigen, daß sich die vor und nach einer Operation ermittelten Werte der Trait-Angst nicht unterscheiden, während die Zustandsangst präoperativ signifikant höher liegt als postoperativ (4).

Auch Johnston fand, daß die mit dem STAI X 1 präoperativ gemessenen Angstwerte gegenüber postoperativ höher liegen (25).

### II.2.2. DIE BEFINDLICHKEITSSKALA NACH v. ZERSSSEN

Zur Untersuchung der präoperativen Befindlichkeit der Patienten dieser Studie wurde die sog. "Befindlichkeits-skala" nach v. Zerssen herangezogen (66).

Dieser Test besteht aus 28 Wortpaaren, die jeweils gegensätzliche Extreme von Gemütszuständen beschreiben. Der Patient wird aufgefordert anzugeben, welches der beiden Extreme seinem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht.

Der Test erlaubt also eine Beurteilung der momentanen subjektiven Grundstimmung des Patienten, wobei Angaben erhoben werden zu Stimmung, Antrieb, Selbstwertgefühl und Vitalität.

Durch Aneinanderreihung mehrerer Testergebnisse der gleichen Person, läßt sich der Verlauf des subjektiven Befindens ermitteln, mit dem die Wirkung äußerer und innerer Einflüsse untersucht werden kann.

Für solche Verlaufsuntersuchungen wurde eine Parallelform dieses Tests (Bfs') entwickelt.

Als Ergebnis wird die subjektive Befindlichkeit des Patienten anhand einer Skala mit dem Minimalwert 0, entsprechend einem ausgesprochenen Wohlbefinden, und dem

Maximalwert von 56 Punkten, entsprechend einem ausgesprochenen Mißbefinden, ermittelt.

Diese im Rahmen der Studie benutzte Befindlichkeitsskala ist ursprünglich zur Untersuchung psychiatrischer Patienten entwickelt worden. Sie erlaubt keine diagnostischen Aussagen, ermöglicht aber eine Beobachtung der untersuchten Emotionen und dessen Beeinflussung durch innere und äußere Faktoren.

Die Skala erfaßt auch sehr verläßlich die Befindlichkeit medizinischer, nicht psychiatrischer Patienten (66).

### II.2.3. DIE MESSUNG VON OPTISCHEN EINFACH- UND WAHL- REAKTIONSZEITEN

#### II.2.3.1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN DES TESTS

Die Durchführung von Einfach- und Wahlreaktionen erfordert die Leistungsfähigkeit vieler zentralnervöser Strukturen.

Neben motorischen und sensorischen Funktionen werden höhere integrative Funktionen des Gehirns benötigt, wie

Lernen, Gedächtnis und Erinnerungsvermögen.

Die Beeinflussung all dieser Funktionen mit der Folge einer Verlangsamung der Einfach- und Wahlreaktionen durch Anästhetika ist in mehreren Studien nachgewiesen worden (3,2,55,62,20,8).

Es ließ sich nachweisen, daß bereits Spuren von volatilen Anästhetika zu einer Verlangsamung von Reaktionen führen (8).

In dieser Studie wurde der Test zur Messung der sedierenden Wirkung von Benzodiazepinen und deren Antagonisierung durch RO 15-1788 durchgeführt.

#### II.2.3.2. DURCHFÜHRUNG DES TESTS

Zur Messung der Einfach- und Wahlreaktionszeiten wurde eine dreiteilige Meßeinheit verwendet, die die Reaktionszeit sowie die Anzahl der Fehlreaktionen elektronisch registrierte.

In einem Gehäuse, das dem Patienten in einem standardisierten Abstand vorgesetzt wurde, waren eine grüne und eine rote Lampe, in einem zweiten Gehäuse, das dem Patienten

in die Hand gegeben wurde, waren zwei Knöpfe untergebracht. Der Patient wurde aufgefordert, beim Aufleuchten einer der beiden Lampen schnellstmöglich auf den der Lampe zugeordneten Knopf zu drücken.

Der Reaktionstest wurde vom Prüfer gestartet und wurde für Einfach- und Wahlreaktionszeit jeweils zehnmal wiederholt zur Ermittlung eines Durchschnittswertes. Um den Patienten nicht durch zusätzliche Reize abzulenken, wurde der Meßteil der Einheit mit der elektronischen Anzeige der Reaktionszeit so aufgestellt, daß er diesen nicht einsehen konnte.

Zur Prüfung der Einfachreaktionszeit wurde die Meßeinheit so eingestellt, daß nach dem Start der Messung in unregelmäßigem Zeitabstand nur die rote Lampe aufleuchtete. Zur Prüfung der Wahlreaktionszeit dagegen leuchteten dann in unregelmäßigen Zeitabständen und Reihenfolge die rote oder die grüne Lampe auf.

#### II.2.4. ÜBERPRÜFUNG DES KURZZEITGEDÄCHTNISSES

Die Überprüfung der Kurzzeitgedächtnisleistung diente zur Untersuchung kognitiver Fähigkeiten nach der Prämedikation mit Midazolam und deren Reversibilität nach Gabe von RO 15-1788.

Dazu wurden den Patienten einstellige bis maximal neunstellige Zahlen in Blöcken vorgelesen, die sie unmittelbar darauf nachsprechen mußten.

In Anlehnung an den Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (65), Untertest Zahlennachsprechen, bestand jeder Block aus zwei verschiedenen Zahlenreihen mit jeweils gleich vielen Stellen. Wurden im ersten Versuch pro Block die Zahlen vollständig und in richtiger Reihenfolge wiedergegeben, ging der Untersucher auf den nächsten Block mit jeweils einer zusätzlichen Ziffer über. Andernfalls wurde beim zweiten Versuch eine gleichstellige Ziffernreihe mit anderen Ziffern als beim ersten Versuch vorgelesen. Wenn auch beim zweiten Versuch der Patient die Zahlenreihe nicht richtig wiederholen konnte, wurde der Test hier abgebrochen.

Es wurde die Anzahl der Ziffern der letzten richtig nachgesprochenen Zahlenreihe zur statistischen Verrechnung

verwendet, d.h., die Werte konnten von 1 (eine Zahl richtig nachgesprochen) bis maximal 9 (neunstellige Ziffernreihe richtig nachgesprochen) variieren (entnommen aus 43).

#### II.2.5. MESSUNG DER SUBJEKTIVEN SCHMERZWahrnehmung MIT EINER VISUELLEN ANALOGSKALA NACH SCOTT

Visuelle Analogskalen werden oft zur Untersuchung subjektiver Empfindungen herangezogen. Diese Skalen sind für den Patienten einfacher und weniger belastend als die Beantwortung von Fragebögen (18).

Zur Prüfung subjektiver Empfindungen mit einer visuellen Analogskala wird dem Patienten eine Linie definierter Länge vorgelegt, deren Enden jeweils gegensätzliche Extreme verschiedener Emotionen oder Wahrnehmungen darstellen. Der Patient wird aufgefordert, denjenigen Punkt zwischen den beiden Extremen auf der Linie anzugeben, der seinem momentanen Empfinden entspricht (18).

Eine Übersicht über die Anwendung visueller Analogskalen wurde 1974 von Bond und Lader veröffentlicht (5).

Zur Prüfung der subjektiven Schmerzwahrnehmung wurde unseren Patienten eine Linie von 10 cm Länge vorgelegt, deren Endpunkte jeweils eine völlige Schmerzfreiheit und als anderes Extrem unerträglich starken Schmerz darstellen. Der Patient wurde dann aufgefordert, den Punkt anzugeben, der seinem momentanen Schmerzniveau zwischen den beiden Extremen entsprach.

### II.3. VERSUCHSABLAUF

Die beschriebenen Tests wurden zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- Der STAI X 1-Fragebogen wurde vom Patienten am Vortag der Operation und 45 Minuten nach Gabe von Midazolam ausgefüllt, zur Messung des anxiolytischen Effektes der Prämedikation.
- Der STAI X 2-Fragebogen zur Messung der Angst als stabiler Persönlichkeitseigenschaft wurde am Vortag der Operation ausgefüllt.
- Die Befindlichkeitsskala nach v. Zerssen wurde

ebenfalls am Vortag und 45 Minuten nach Midazolam ausgefüllt.

- Einfach- und Wahlreaktionszeiten wurden am Vortag, 45 Minuten nach Midazolam, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten postoperativ gemessen.
- Die Kurzzeitgedächtnisleistung und die Schmerzangabe wurden am Vortag, 45 Minuten nach Midazolam, 15, 30, 60, 120 und 240 Minuten postoperativ gemessen.

Zur Untersuchung der Prämedikationswirkung von Midazolam wurden für die präoperativen Testergebnisse aller 22 Patienten Mittelwerte gebildet und die Unterschiede zu den verschiedenen Zeitpunkten auf Signifikanz hin geprüft. Postoperativ waren die Patienten in doppelblind randomisierter Anordnung in zwei Gruppen von jeweils 11 geteilt. Hier wurden die Unterschiede der zu den gleichen Zeitpunkten für beide Gruppen ermittelten Werte auf Signifikanz geprüft.

Folgende Tabelle gibt schematisch die Zeitpunkte, an denen die einzelnen Tests durchgeführt wurden, wieder:

Meßzeitpunkte:

|                                     | Vorabend | 45 Min. nach<br>Midazolam | 15 Min. post-<br>operativ | 30 Min. post-<br>operativ | 60 Min. post-<br>operativ | 120 Min. post-<br>operativ | 180 Min. post-<br>operativ | 240 Min. post-<br>operativ |
|-------------------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| STAI X 1                            | +        | +                         |                           |                           |                           |                            |                            |                            |
| STAI X 2                            | +        |                           |                           |                           |                           |                            |                            |                            |
| Befindlichkeits-<br>Skala           | +        | +                         |                           |                           |                           |                            |                            |                            |
| Reaktionszeiten                     | +        | +                         |                           | +                         | +                         | +                          | +                          | +                          |
| Kurzzeitgedächtnis-<br>leistung     | +        | +                         | +                         | +                         | +                         | +                          | +                          | +                          |
| Visuelle Analog-<br>skala "Schmerz" | +        | +                         | +                         | +                         | +                         | +                          | +                          | +                          |

(Tab. 1)

#### II.4. STATISTISCHE METHODEN

Die Ergebnisse der Studie wurden zunächst auf Normalverteilung geprüft. Als diese Voraussetzung gegeben war, wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde zur Signifikanzprüfung der Unterschiede der zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelten Werte der Wilcoxon-Test als parameterfreies Testverfahren gewählt.

Die Signifikanz der Meßwertunterschiede zwischen der Placebo- und der RO 15-1788-Gruppe wurde mit dem T-Test für nicht abhängige Stichproben geprüft.

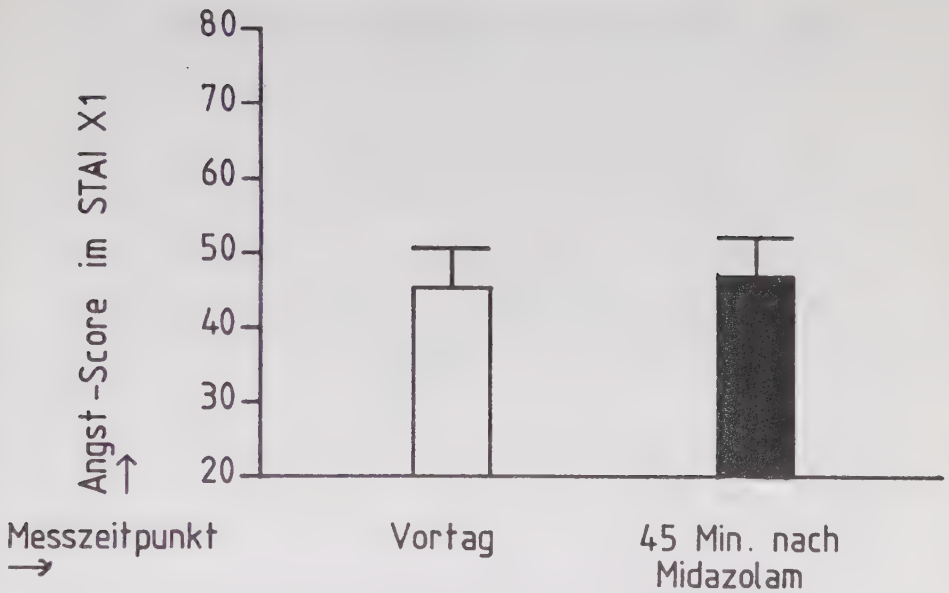
Zur Berechnung der Statistik wurde ein SPSS-Programm benutzt (28).

### III. ERGEBNISSE

#### III.1. ERGEBNISSE DES "STATE-TRAIT-ANXIETY-INVENTOY"

##### NACH SPIELBERGER

Wir ermittelten für die situative Angst anhand des STAI X 1 - Fragebogens Mittelwerte von  $\bar{X} = 45,3$  Punkten am Vortag ( $s = 11,3$ ) und  $\bar{X} = 47,0$  Punkte präoperativ ( $s = 9,9$ ). Der Unterschied erweist sich als nicht signifikant ( $p = 0,1$ ). Tabelle 2 und Abbildung 2 veranschaulichen diese Ergebnisse:

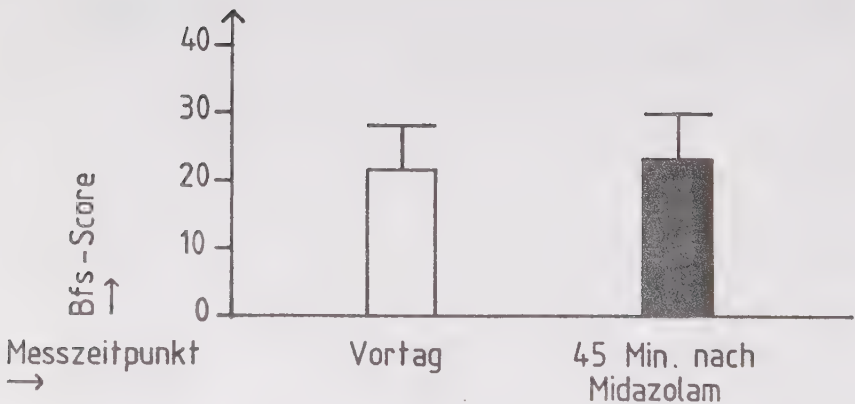


(Abb. 2): Ergebnisse des am Vortag und präoperativ ermittelten Angst-Score. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Am Vortag wurde mit dem STAI X 2 - Fragebogen als Wert der Ängstlichkeit als Persönlichkeitsmerkmal der Patienten  $\bar{X} = 36,2$  ermittelt ( $s = 6,17$ ).

### III.2. ERGEBNISSE DER PRÄOPERATIVEN BEFINDLICHKEIT

Die Mittelwerte des Befindlichkeits-Score betrugen am Vortag  $\bar{X} = 21,6$  ( $s = 6,3$ ) und 45 Minuten nach Midazolam  $\bar{X} = 23,2$  ( $s = 6,6$ ). Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,2$ ). Abbildung 3 und Tabelle 2 veranschaulichen nochmals die Ergebnisse:



(Abb. 3): Befindlichkeits-Score am Vortag und präoperativ. Der Unterschied ist nicht signifikant.

# Untersuchung zur Wirkung der oralen Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam Testverfahren und Messergebnisse

| Testverfahren<br>Messzeitpunkt | STAI X1          | STAI X2         | Bef.-Skala      | Einfachreaktionszeitmessung | Wahlreaktionszeitmessung | Prüfung der Kurzzeitgedächtnisleist. |
|--------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Vortag                         | M=45,3<br>s=11,3 | M=36,2<br>s=6,1 | M=21,6<br>s=6,3 | M=234 msec<br>s=27 msec     | M=413 msec<br>s=37 msec  | M=7,0 Zif.<br>s=0,8 Zif.             |
| 45 Minuten nach Midazolam      | M=47,0<br>s=9,9  |                 | M=23,2<br>s=6,6 | M=315 msec*<br>s=28 msec    | M=524 msec*<br>s=46 msec | M=6,4 Zif.*<br>s=0,8 Zif.            |

M=Mittelwert      s=Standardabweichung      n=22

Signifikante Unterschiede sind mit dem Zeichen \* gekennzeichnet

(Tab. 2)

### III.3. ERGEBNISSE DER KURZZEITGEDÄCHTNISLEITUNG

#### Vergleich RO 15-1788/Placebo Kurzzeitgedächtnisleistung

#### Messergebnisse

M=Mittelwert      S=Standardabweichung

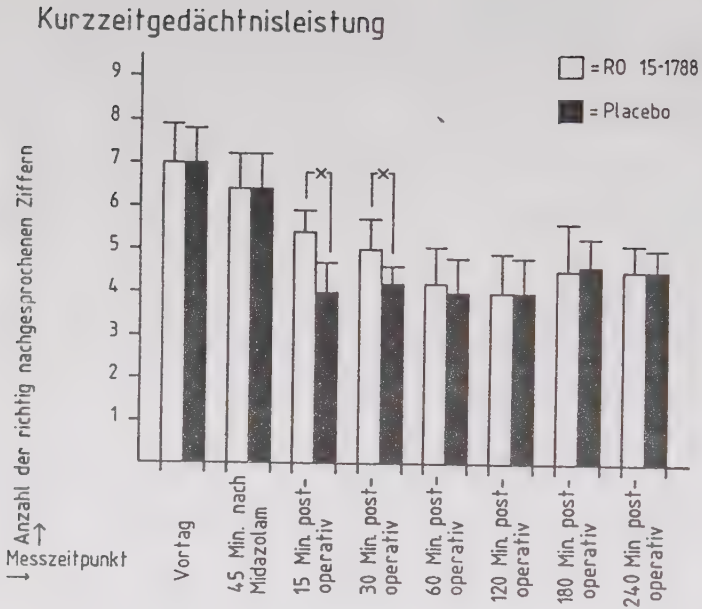
Signifikante Unterschiede sind durch das \* Zeichen markiert, wenn sie innerhalb der gleichen Gruppe auftreten. Treffen sie zwischen der RO 15-1788- und der Placebo-Gruppe auf, sind sie durch Unterstreichen der Messwerte markiert.

Die Werte geben die Anzahl der im HAWIE-Untertest "Zahlennachsprechen" richtig nachgesprochenen Ziffern an.

| Gruppe<br>Messzeit-<br>punkt | RO 15-1788<br>n=11 | Placebo<br>n=11  |
|------------------------------|--------------------|------------------|
| Vortag                       | M=7,0<br>s=0,9     | M=7,0<br>s=0,8   |
| 45 Min. nach<br>Midazolam    | M=6,4<br>s=0,8     | M=6,4<br>s=0,8   |
| 15 Min. post-<br>operativ    | M=5,5 *<br>s=0,5   | M=4,0 *<br>s=0,7 |
| 30 Min. post-<br>operativ    | M=5,0 *<br>s=0,7   | M=4,2<br>s=0,4   |
| 60 Min. post-<br>operativ    | M=4,2<br>s=1,1     | M=4,0<br>s=0,8   |
| 120 Min. post-<br>operativ   | M=4,0<br>s=0,9     | M=4,0<br>s=0,8   |
| 180 Min. post-<br>operativ   | M=4,5 *<br>s=1,1   | M=4,6 *<br>s=0,6 |
| 240 Min. post-<br>operativ   | M=4,5<br>s=0,6     | M=4,5<br>s=0,5   |

Aus den Ergebnissen des HAWIE-Untertestes "Zahlennachsprechen" wurden folgende Mittelwerte als Anzahl der nachgesprochenen Ziffern errechnet: Am Vortag  $\bar{X} = 7,0$  ( $s = 0,8$ ), unmittelbar präoperativ  $\bar{X} = 6,4$  ( $s = 0,8$ ). Die Abnahme erweist sich als signifikant ( $p = 0,0068$ ). Die postoperativen Werte waren signifikant niedriger als präoperativ (in der RO 15-1788-Gruppe  $\bar{X} = 5,5$  ( $s = 0,5$ ), in der Placebo-Gruppe  $\bar{X} = 4,0$  ( $s = 0,7$ ) 15 Minuten postoperativ ( $p = 0,003$ ).

Ebenso signifikant niedriger waren die 15 und 30 Minuten postoperativ gemessenen Werte der Placebo-Gruppe gegenüber denen der RO 15-1788-Gruppe. Im weiteren Verlauf der Untersuchung traten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die am Vortag gemessenen Werte wurden während des gesamten Beobachtungszeitraumes nicht mehr erreicht.



(Abb. 4)

Die einzelnen Meßergebnisse werden anhand von Tabelle 3 und Abbildung 4 schematisch wiedergegeben.

### III.4. DIE ERGEBNISSE DER SUBJEKTIVEN SCHMERZEMPFINDUNG

Vergleich RO 15-1788/Placebo  
Visuelle Analogskala "Schmerz"

#### Messergebnisse

M=Mittelwert S=Standardabweichung  
Werte in cm  
Signifikante Unterschiede sind durch  
das \*Zeichen markiert, wenn sie inner-  
halb der gleichen Gruppe auftreten.  
Treten sie zwischen der RO 15-1788-  
und der Placebo-Gruppe auf, sind  
sie durch Unterstreichen der Mess-  
werte markiert.  
Die Werte widergeben das von den  
Patienten auf der visuellen Analogskala  
angegebene Schmerzniveau.

| Messzeit-<br>punkt \ Gruppe | RO 15-1788<br>n=11        | Placebo<br>n=11           |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Vortag                      | M= 0,3<br>s= 0,7          | M= 0,4<br>s= 0,7          |
| 45 Min. nach<br>Midazolam   | M= 0,3<br>s= 0,8          | M= 0,5<br>s= 0,9          |
| 15 Min. post-<br>operativ   | <u>M= 8,3</u> *<br>s= 1,2 | <u>M= 5,5</u> *<br>s= 0,8 |
| 30 Min. post-<br>operativ   | M= 8,1<br>s= 1,4          | M= 5,9<br>s= 0,5          |
| 60 Min. post-<br>operativ   | M= 7,5<br>s= 0,7          | M= 7,4 *<br>s= 0,9        |
| 120 Min. post-<br>operativ  | M= 7,3<br>s= 0,8          | M= 7,2<br>s= 0,7          |
| 180 Min. post-<br>operativ  | M= 6,6 *<br>s= 0,5        | M= 6,6 *<br>s= 0,7        |
| 240 Min. post-<br>operativ  | M= 6,7<br>s= 0,8          | M= 6,6<br>s= 0,6          |

(Tab. 4)

Die von uns untersuchten Patienten mußten sich einem  
elektiven Eingriff im beschwerdefreien Intervall unter-  
ziehen. Daher waren sie präoperativ weitgehend schmerz-  
frei. Präoperativ gaben nur 5 Patienten subjektiv eine  
Schmerzempfindung an, die immer deutlich niedriger war

als postoperativ.

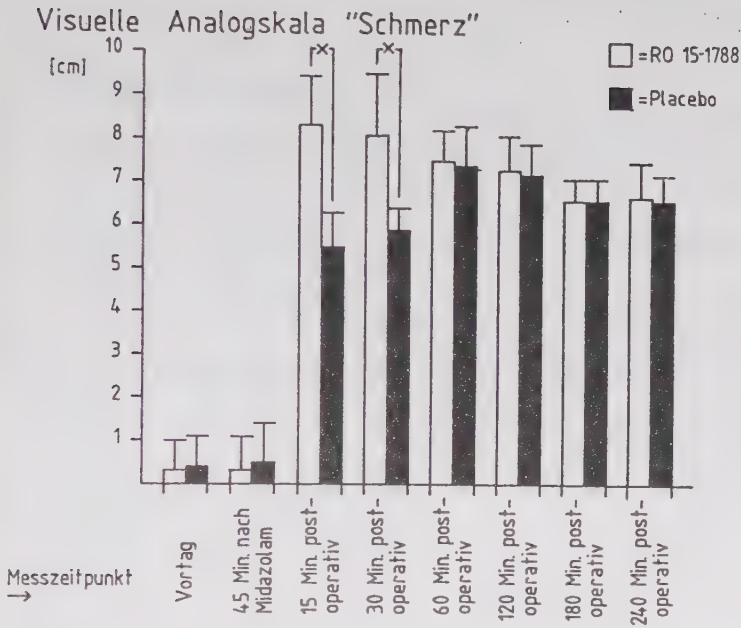
Sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe kommt es unmittelbar nach Narkoseende zu einem signifikanten Anstieg des Schmerzempfindens. (15 Minuten postoperativ  $\bar{X} = 8,336$  ( $s = 1,229$ ) in der R0 15-1788-Gruppe, und  $\bar{X} = 5,518$  ( $s = 0,855$ ) in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,033$ ). Auch hier, wie schon bei der Prüfung der Kurzzeitgedächtnisleistung, bleiben die Werte während des gesamten Beobachtungszeitraumes signifikant gegenüber dem Vortag erhöht.

180 Minuten nach Narkoseende kommt es erstmals zu einer signifikanten Abnahme des Schmerzerlebens gegenüber dem vorhergehenden Meßwert.

Der Vergleich beider Gruppen miteinander zeigt ein signifikant höheres Schmerzempfinden in der Verum- gegenüber der Placebo-Gruppe 15 und 30 Minuten postoperativ an.

Ab 60 Minuten postoperativ sind im Schmerzerleben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mehr feststellbar.

Abbildung 5 und Tabelle 4 enthalten die einzelnen Meßwerte der subjektiven Schmerzempfindung.



(Abb. 5): Ergebnisse der subjektiven Schmerzempfindung. Allerdings sind hier die errechneten präoperativen Werte nicht verwertbar aufgrund der nur von wenigen Patienten angegebene Schmerzempfindung und sich daraus ergebender zu hoher Standardabweichung.

### III.5. ERGEBNISSE DER MESSUNG VON EINFACH- UND WAHL- REAKTIONSZEITEN

Vergleich RO 15-1788/Placebo  
Optische Einfachreaktionszeit

#### Messergebnisse

M=Mittelwert      S=Standardabweichung  
Werte in msec  
Signifikante Unterschiede sind durch  
das \*Zeichen markiert, wenn sie inner-  
halb der gleichen Gruppe auftreten.  
Treten sie zwischen der RO 15-1788-  
und der Placebo-Gruppe auf, sind  
sie durch Unterstreichen der Mess-  
werte markiert.

| Messzeit-<br>punkt \ Gruppe | RO 15-1788<br>n=11 | Placebo<br>n=11        |
|-----------------------------|--------------------|------------------------|
| Vortag                      | M= 228<br>s = 21   | M=240<br>s =32         |
| 45 Min. nach<br>Midazolam   | M= 312 *<br>s = 22 | M=318 *<br>s =33       |
| 15 Min. post-<br>operativ   | M=<br>s =          | M =<br>s =             |
| 30 Min. post-<br>operativ   | M= 560 *<br>s = 50 | M =nicht<br>s =messbar |
| 60 Min. post-<br>operativ   | M= 561<br>s = 32   | M =nicht<br>s =messbar |
| 120 Min. post-<br>operativ  | M= 641 *<br>s = 32 | M =nicht<br>s =messbar |
| 180 Min. post-<br>operativ  | M= 664 *<br>s = 46 | M =nicht<br>s =messbar |
| 240Min. post-<br>operativ   | M= 673<br>s = 25   | M =nicht<br>s =messbar |

(Tab. 5)

Zum postoperativen Meßzeitpunkt kommt es zu einer sig-  
nifikanten Verlängerung der Reaktionszeiten gegenüber  
dem Vortag. Die Mittelwerte der Einfachreaktionszeiten

betragen  $\bar{X} = 234$  msec ( $s = 21$ ) am Vortag und  $\bar{X} = 315$  msec ( $s = 28$ ) präoperativ ( $p > 0,001$ ), die der Wahlreaktionszeit  $\bar{X} = 413$  msec ( $s = 37$ ) am Vortag und  $\bar{X} = 524$  msec ( $s = 46$ ) präoperativ ( $p > 0,001$ ).

Bei den Patienten der Placebo-Gruppe waren nach Narkoseende für den gesamten Beobachtungszeitraum aufgrund der eingeschränkten Kooperationsfähigkeit Reaktionszeiten nicht meßbar.

Bei den Patienten der Verum-Gruppe konnte der Test dagegen auch postoperativ durchgeführt werden. Es traten erneut signifikante Anstiege der Reaktionszeiten auf.

Die Einfachreaktionszeit steigt von  $\bar{X} = 312$  msec ( $s = 22$ ) präoperativ auf  $\bar{X} = 560$  msec ( $s = 50$ ) 30 Minuten postoperativ ( $p = 0,0033$ ), und die Wahlreaktionszeit von  $\bar{X} = 524$  msec ( $s = 42$ ) präoperativ auf  $\bar{X} = 839$  msec ( $s = 58$ ) 30 Minuten postoperativ ( $p = 0,0033$ ) an.

## Vergleich RO 15-1788/Placebo Optische Wahlreaktionszeit

### Messergebnisse

Werte in msec

M=Mittelwert S=Standardabweichung

Signifikante Unterschiede sind durch das =-Zeichen markiert, wenn sie innerhalb der gleichen Gruppe auftreten. Treten sie zwischen der RO 15-1788- und der Placebo-Gruppe auf, sind sie durch Unterstreichen der Messwerte markiert.

| Messzeit-<br>punkt \ Gruppe | RO 15-1788<br>n=11         | Placebo<br>n=11            |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Vortag                      | M=398<br>s=30              | M=428<br>s=43              |
| 45 Min. nach<br>Midazolam   | M=525 <sup>=</sup><br>s=42 | M=523 <sup>=</sup><br>s=49 |
| 15 Min. post-<br>operativ   | M=<br>s=                   | M=<br>s=                   |
| 30 Min. post-<br>operativ   | M=839 <sup>=</sup><br>s=58 | M=nicht<br>s=messbar       |
| 60 Min. post-<br>operativ   | M=871 <sup>=</sup><br>s=54 | M=nicht<br>s=messbar       |
| 120 Min. post-<br>operativ  | M=913<br>s=54              | M=nicht<br>s=messbar       |
| 180 Min. post-<br>operativ  | M=900<br>s=68              | M=nicht<br>s=messbar       |
| 240Min. post-<br>operativ   | M=891<br>s=48              | M=nicht<br>s=messbar       |

(Tab. 6)

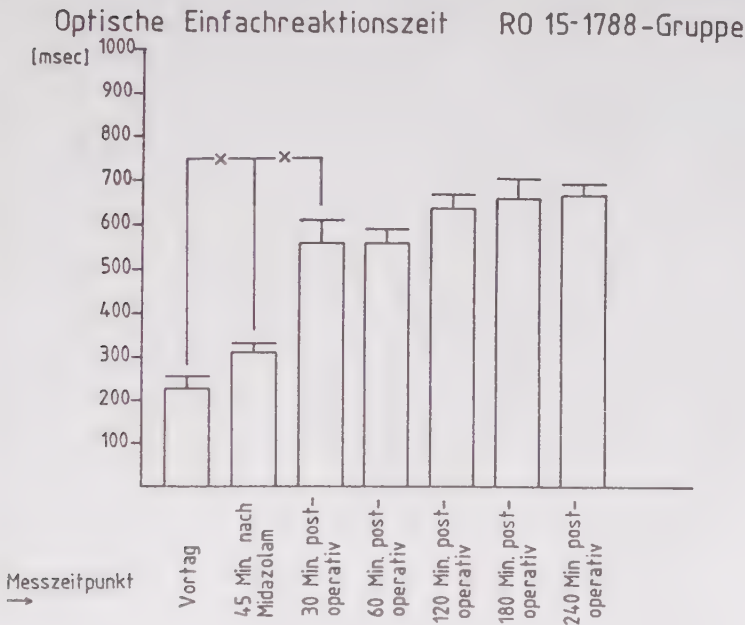
60 Minuten postoperativ kommt es zu einer signifikanten Verlängerung der Wahlreaktionszeit von  $\bar{X} = 839$  msec auf  $\bar{X} = 871$  msec ( $p = 0,02$ ).

120 und 180 Minuten nach Narkoseende nimmt dagegen die

Einfachreaktionszeit jeweils von  $\bar{X} = 561$  msec auf  $\bar{X} = 641$  msec ( $p = 0,0033$ ) und von  $\bar{X} = 641$  msec auf  $\bar{X} = 664$  msec ( $p = 0,02$ ) signifikant zu.

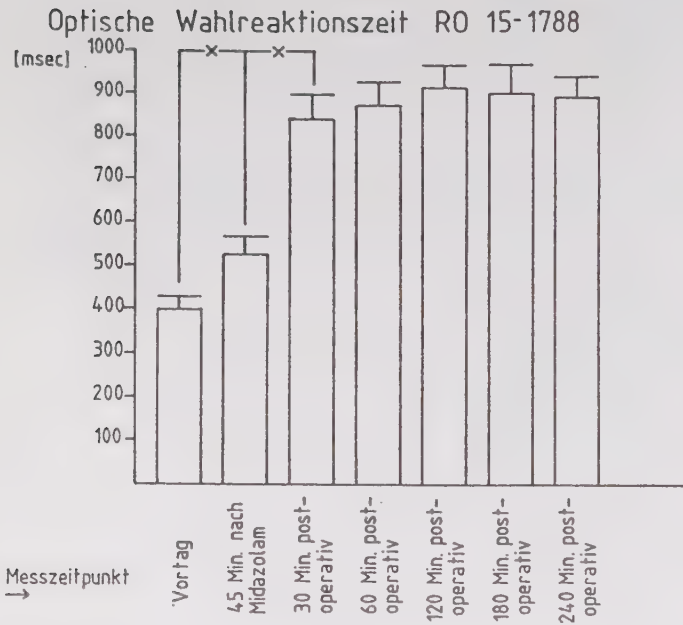
Eine signifikante Verkürzung der Reaktionszeiten konnte zu keinem der Meßzeitpunkte registriert werden.

Die Tabellen 5 und 6 enthalten alle gemessenen Reaktionszeiten.



(Abb. 6)

Die Abbildungen 6 und 7 geben graphisch die Reaktionszeiten der R0 15-1788-Gruppe wieder.



(Abb. 7)

### III.6. DIE VERTRÄGLICHKEIT VON RO 15-1788

Nach Applikation von RO 15-1788 traten keine schwerwiegenden Nebenerscheinungen auf.

6 Patienten gaben eine Stunde nach Verabreichung geringe bis mäßige lokale Schmerzen an der Injektionsstelle an, die 24 Stunden später nicht mehr vorhanden waren. Eine Rötung wurde nicht beobachtet.

Der postoperative Verlauf wies bei keinem der Patienten Besonderheiten gegenüber den sonst üblichen Narkoseverfahren auf.

#### IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

##### IV.1. DIE UNTERSUCHUNG DER ANXIOLYTISCHEN WIRKUNG VON MIDAZOLAM

Der mit dem STAI X 2 - Fragebogen ermittelte Punktwert für die Angst als stabile Persönlichkeitseigenschaft unseres Patientenkollektivs entspricht dem an mehreren Eichstichproben gemessenen Durchschnittswert (siehe Kap. II.2.1.) und liegt damit im Normbereich.

Hieraus läßt sich schließen, daß bei den von uns untersuchten Patienten es sich weder um besonders ängstliche noch besonders emotional stabile Personen handelt.

Demgegenüber liegt der Angst-Score im STAI X 1 sowohl am Vortag als auch unmittelbar präoperativ deutlich höher als der der Eichstichprobe. Diese Ergebnisse belegen das Vorliegen situativer Angst in Erwartung des operativen Eingriffs.

Nach Gabe von Midazolam kommt es zu keiner Änderung der Zustandsangst. Midazolam führt zwar nicht zur Reduktion der Angst, verhindert jedoch eine weitere Zunahme, die regelmäßig bei Näherrücken des Operationszeitpunktes beobachtet wird.

#### IV.2. BEEINFLUSSUNG DER PRÄOPERATIVEN BEFINDLICHKEIT DURCH MIDAZOLAM

Der an einer Eichstichprobe gesunder Probanden ermittelte Durchschnittswert für subjektive Befindlichkeit liegt mit 11,9 Punkten deutlich niedriger im Vergleich zu den an unseren Patienten gemessenen Werten. Dieses Ergebnis deutet auf die präoperative Verschlechterung der subjektiven Befindlichkeit.

Diese wird von der Prämedikation mit Midazolam nicht beeinflusst, eine Besserung des subjektiven Befindens kann nicht herbeigeführt werden.

#### IV.3. EINFLUSS DER MIDAZOLAM-PRÄMEDIKATION AUF DIE KURZ- ZEITGEDÄCHTNISLEISTUNG UND REVERSIBILITÄT DER BEN- ZODIAZEPINWIRKUNGEN DURCH RO 15-1788

Die Midazolam-Prämedikation bewirkt deutlich eine Beeinträchtigung der Kurzzeitgedächtnisleistung gemessen am Zahlennachsprechtest. Postoperativ nahm dieser Effekt durch die intraoperativ verabreichten Anästhetika zu.

Deutlich zeigen die Ergebnisse dieser Studie, daß RO 15-1788 die Effekte von Benzodiazepinen auf kognitive Leistungen antagonisiert. Die Antagonisierung hält allerdings nur bis 30 Minuten postoperativ an.

Nach diesem Zeitraum ist die kognitive Leistung sowohl nach Verum- als auch nach Placebo-Applikation gleich, was auf eine entsprechende Wirkdauer von RO 15-1788 schließen läßt.

Vergleichbare Wirkzeiten wurden auch von anderen Untersuchern gefunden (16,15,34,13,19,35).

#### IV.4. SUBJEKTIVE SCHMERZEMPFINDUNG NACH MIDAZOLAM UND NACH ANTAGONISIERUNG DER BENZODIAZEPINWIRKUNG

Präoperativ gaben nur 5 Patienten geringgradige Schmerzen an, nach Gabe von Midazolam kommt es zu keiner Änderung der Schmerzempfindung. Es muß hier allerdings berücksichtigt werden, daß die Patienten unseres Kollektivs in einem beschwerdefreien Intervall operiert wurden und damit präoperativ keine Schmerzen zu erwarten waren.

Postoperativ ließ sich bei den Patienten aus der

RO 15-1788-Gruppe eine höhere Schmerzempfindung feststellen im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dies deutet hin auf eine Potentierung der Analgetika-Wirkung durch Benzodiazepine und deren Antagonisierung durch RO 15-1788 bis zu 60 Minuten nach seiner Applikation.

Diese Ergebnisse lassen sich mit einer Beeinflussung der emotionalen Schmerzkomponente durch Benzodiazepine erklären.

Das subjektive Erleben von Schmerz hängt von der affektiven Verarbeitung in höheren ZNS-Abschnitten ab (27). Möglicherweise wird diese infolge der Dämpfung zentralnervöser Funktionen durch Benzodiazepine ebenfalls eingeschränkt. Die Folge wäre ein vermindert subjektiv erlebter Schmerz.

Diese Vorgänge tragen zum Analgetika-potendierenden Effekt der Benzodiazepine bei.

RO 15-1788 als spezifischer Antagonist zentralnervöser Benzodiazepinwirkungen führt über eine Hemmung der beschriebenen Effekte zu einer Zunahme des subjektiv erlebten Schmerzes. Dies sollte bei der Indikationsstellung zur Verabreichung dieser Substanz besonders beachtet werden.

IV.5. EINFACH- UND WAHLREAKTIONSZEITEN, ABHÄNGIGKEIT  
VON DER MIDAZOLAM-PRÄMEDIKATION UND WIRKUNG VON  
RO 15-1788

Die sedierende Wirkung der Midazolam-Prämedikation kommt in der Verlängerung der Reaktionszeiten unmittelbar präoperativ zum Ausdruck.

Die Applikation von RO 15-1788 ermöglichte postoperativ die Messung der Reaktionszeiten bei den Patienten der Verum-Gruppe im Gegensatz zu denen der Placebo-Gruppe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß Benzodiazepine sensorische und motorische Funktionen des ZNS beeinflussen. Benzodiazepine sollen die Spontanaktivität und die Reaktion auf die in das zentrale Nervensystem eintreffenden sensorischen Impulse vermindern (33).

Diese Zusammenhänge erklären die durch Benzodiazepine herbeigeführte Verlängerung der Reaktionszeiten.

Es sollte beachtet werden, daß die von uns verwendete Narkoseführung durch den Einsatz hoher Benzodiazepindosen zu einer besonders tiefen und lange anhaltenden Sedierung des Patienten führt. Bei anderen Narkosetechniken ist die Sedierung nicht derart ausgeprägt (39,38).

#### IV.6. BEURTEILUNG VON MIDAZOLAM ALS ORALE PRÄMIKATIONSSUBSTANZ

Zusammenfassend kann Midazolam als geeignet zur oralen Prämedikation bewertet werden.

Nach der oralen Applikation von Midazolam kam es bei den Patienten neben einer deutlichen Sedierung zu keiner Reduktion des präoperativ erhöhten Angst-Scores. Midazolam verhinderte jedoch einen weiteren Anstieg der Angst unmittelbar präoperativ.

Das präoperativ in Richtung Mißbefinden tendierende subjektive Befinden der Patienten blieb nach der Prämedikation ebenso unverändert.

Midazolam scheint sich besonders dann zu empfehlen, wenn eine ausgeprägte Sedierung, also Reduktion psychosomatischer Leistungen, erwünscht ist. Soll der Patient kooperationsfähig bleiben, dann sollte eine andere Substanz verabreicht werden.

Zur weiteren Beurteilung des Stellenwertes von Midazolam sollten Vergleichsstudien mit anderen Benzodiazepinen durchgeführt werden. Nur so könnten Vorteile dieser Substanz gegenüber den bisher verwendeten Mitteln deutlich werden.

Es soll nochmals daran erinnert werden, daß Midazolam zur i.m. Prämedikation geeigneter ist, als andere Benzodiazepine (siehe Kap. I.2.2.), und daß es aufgrund seiner Pharmakokinetik Vorteile bietet bei kurzdauernden operativen Eingriffen.

#### IV.7. BEURTEILUNG VON RO 15-1788 ZUR ANTAGONISIERUNG DER BENZODIAZEPINEFFEKTE NACH EINER "BALANCIERTEN ANÄSTHESIE"

Im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien zeigte RO 15-1788 eine gute antagonisierende Wirkung gegenüber den zentralnervösen Benzodiazepineffekten. Diese Wirkung hält bis zu einer Stunde nach der Applikation an.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, den Patienten nach der Antagonisierung für einen längeren Zeitraum zu überwachen, um das Wiedereintreten tieferer Stadien der Sedierung nicht zu übersehen.

Aus diesem Grund scheint der Einsatz eines Benzodiazepin-antagonisten bei ambulanten Eingriffen nicht empfehlenswert zu sein.

Die sichere Wirkung sowie die gute Verträglichkeit des Präparates ermöglichen es dem Anästhesisten, unerwünschte Wirkungen von Benzodiazepinapplikation zu antagonisieren.

Es soll allerdings auch an die unerwünschten Effekte dieser Substanz gedacht werden, wie die Zunahme der Schmerzempfindung.

Deshalb sollte die Antagonisierung der Benzodiazepinwirkung nur in Notfällen durchgeführt werden, etwa wenn gravierende Störungen von Atmung und Kreislauf in der postoperativen Phase auftreten.

Weiterhin muß bedacht werden, daß Benzodiazepine nicht routinemäßig in den von uns verwendeten hohen Dosen gegeben werden, was eine regelmäßige Verabreichung des Präparates nicht notwendig macht.

Eine "balancierte Anästhesie", wie sie im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurde, um die Effekte von RO 15-1788 deutlich meßbar zu machen, wird in der Regel durch Kombination mit anderen Narkotika, z.B. Thiopental und Enfluran, ergänzt.

#### IV.8. ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG DER TESTMETHODE

Das in unserer Studie angewendete Testinstrumentar hat sich als in der Lage erwiesen, subjektive Aspekte des Erlebens wie Schmerz und Angst zuverlässig und praktikabel zu quantifizieren.

Es bietet damit die Möglichkeit, ohne den Patienten vor einer Operation wesentlich zusätzlich zu belasten, den Einfluß von Anästhetika auf die erwähnten Emotionen zu untersuchen.

Die Erfassung subjektiven Erlebens ist für die Untersuchung bestimmter anästhesiologischer Fragestellungen notwendig. Die Beurteilung des Einflusses von Anästhetika auf die subjektive emotionale Verarbeitung im ZNS soll zum Verständnis der Wirksamkeit derartiger Substanzen beitragen und damit deren Einsatz in der Praxis gezielter machen.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie diente der Untersuchung von Midazolam als orale Prämedikationssubstanz und der Reversibilität der Flunitrazepamwirkung durch RO 15-1788 nach einer "balancierten Anästhesie".

Untersucht wurden 22 Patienten der ASA-Gruppen I und II im Alter zwischen 26 und 65 Jahren, die sich einer Cholezystektomie unterziehen mußten. Sie wurden am Vorabend mit 2 mg Flunitrazepam p.o. und 45 Minuten vor Narkoseeinleitung mit 7,5 mg Midazolam prämediziert. Die Narkose wurde mit Flunitrazepam induziert und mit einer Kombination aus Fentanyl und Flunitrazepam aufrechterhalten. Postoperativ wurden die Patienten in randomisierter Doppelblindanordnung in 2 Gruppen geteilt, von denen der einen als Verum-Gruppe nach Narkoseende RO 15-1788, der anderen als Kontrollgruppe Placebo appliziert wurde.

Zur Messung der Wirkung von Midazolam und RO 15-1788 wurden psychometrische Testverfahren ausgesucht, die bereits im Rahmen vieler Studien mit chirurgischen Patienten eingesetzt wurden.

Angst als momentane sowie als stabile Persönlichkeits-eigenschaften wurden am Vortag und vor Narkoseeinleitung mit dem "State-Trait-Anxiety-Inventöry" nach Spielberger (STAI X 1 und STAI X 2), die subjektive Befindlichkeit, an den gleichen Zeitpunkten, mit der Befindlichkeits-skala nach v. Zerssen gemessen. Präoperativ sowie im postoperativen Verlauf wurden die psychomotorische Leistungsfähigkeit durch Messung optischer Einfach- und Wahlreaktionszeiten, die amnestische Wirkung der Benzodiazepine anhand eines Kurzzeitgedächtnistests aus dem HAWIE sowie die subjektive Schmerzempfindung mit einer visuellen Analogskala gemessen.

Die am präoperativen Tag erhöhte Zustandsangst blieb nach der oralen Midazolamgabe ebenso wie die im Vergleich zur Norm negativ veränderte Befindlichkeit unverändert.

Die Reaktionszeiten dagegen waren nach der Prämedikation verlängert, die Kurzzeitgedächtnisleistung nahm ab.

In der ersten Stunde postoperativ traten signifikante Unterschiede zwischen der RO 15-1788- und der Placebo-Gruppe auf. Reaktionszeiten waren nur bei der RO 15-1788-Gruppe meßbar. Die Kurzzeitgedächtnisleistung war in der Verum-Gruppe besser, die subjektive Schmerzempfindung höher. Ab 60 Minuten postoperativ traten dann keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Meßergebnissen der beiden Gruppen mehr auf.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen den sedierenden Effekt von Midazolam, wie aus der Verlängerung der Reaktionszeiten ersichtlich wird. Allerdings bewirkt orales Midazolam keine Anxiolyse, obwohl es ein weiteres Ansteigen der Angst präoperativ verhindert.

RO 15-1788 erweist sich als ein wirksamer Antagonist zentralnervöser Benzodiazepinwirkungen. Es bietet die Möglichkeit, eventuelle lebensbedrohliche Komplikationen nach Gabe von Benzodiazepinen, die auf Effekte der Sedierung zurückgehen, sicher und schnell zu beseitigen. Allerdings darf nicht außer Acht gelassen werden, daß die Wirkdauer dieses Präparates kürzer ist als die anderer Benzodiazepine, weshalb eine ausreichend lange Überwachung der Patienten notwendig ist, um ein eventuelles Wiederauftreten der vitalen Störungen nicht zu übersehen.

Außerdem hebt RO 15-1788 auch erwünschte Benzodiazepineffekte auf, wie die Potentierung von Analgetika, was zu einer verstärkten subjektiven Schmerzempfindung führt.

RO 15-1788 sollte daher in der postoperativen Phase nur bei strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

LITERATUR:

- (1) Amrein, R. e.a.: Pharmakokinetik von Midazolam nach intravenöser Verabreichung. *Arzneim. Forsch./drug res.* 31 (II) Nr. 12 a (1981) 2202-2205.
- (2) Angster, R. e.a.: Psychomotorische Leistungsfähigkeit und volatile Anästhetika. Reaktionszeitmuster nach Enflurane und Isoflurane.
- (3) Angster, R. e.a.: Cognitive Funktionen nach Allgemein- und Regionalanästhesie. Kurz- und Langzeitgedächtnis nach Isoflurane, Enflurane und Periduralanästhesie. *Anästhesist* 34 (1985) suppl. 345.
- (4) Auerbach, S. M.: Trait-state-anxiety an adjustment to surgery. *Journal of consulting and clinical psychology* 40 (1973) 264-271.
- (5) Bond, A., Lader, M.: Use of analog scales in rating subjective feelings. *British Journal of medical psychology* 47 (1974) 211-218.
- (6) Bonetti, E. P. e.a.: Benzodiazepine antagonist RO 15-1788: neurological and behavioral effects. *Psychopharmacology* 78 (1982) 8-18.
- (7) Bortz, S.: *Lehrbuch der Statistik*, 2. Aufl. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1984.
- (8) Bruce, D. L. e.a.: Trace anaesthetic effects on perceptual, cognitive and motor skill. *Anaesthesiology* 40 (1974) 453-458.
- (9) O-Boyle, C. e.a.: RO 15-1788 antagonizes the effects of diazepam in man without affecting its bioavailability.

- (10) Connor, J. T. e.a.: RO 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anaesthesia. *Anaesth. Analg.* 57 (1987) 1-5.
- (11) Coper, H.: Psychopharmaka, Pharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen. In: Forth, W. e.a. (Hrsg.): Pharmakotherapie und Toxikologie, bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich, B.I. Wissenschaftsverlag 4. Aufl. (1983).
- (12) Darragh, A. e.a.: Tolerance of healthy volunteers to intravenous administration of the benzodiazepine antagonist RO 15-1788. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24
- (13) Darragh, A. e.a.: Investigation in man of efficacy of a benzodiazepine antagonist, RO 15-1788. *Lancet* ii (1981) 8-10.
- (14) Dhamee, M. S.: An evaluation of intramuscular midazolam as a preanaesthetic medication. *Anaesth. Analg.* 62 (1983) 256-257.
- (15) Doenicke, A. e.a.: Pilot study of a benzodiazepine antagonist. *Br. J. Anaesth.* 54 (1982) 1131-1132.
- (16) Doenicke, A. e.a.: Zur Wirkung des Benzodiazepin-Antagonisten RO 15-1788. *Anaesthesist* 33 (1984) 343-347.
- (17) Doenicke, A. e.a.: Midazolam. Abhängigkeit der Schlaf tiefe von Injektionszeit und Dosis. *Anästhesist* 29 (1980) 637-638.
- (18) Fayers, P. M., Jones, D. R.: Measuring and analysing quality of life in cancer clinical trials: a review statistics in medicine, Vol. 2, (1983) 429-446.

- (19) Geller, E. e.a.: The antagonism of midazolam sedation by RO 15-1788 in 50 postoperative patients. *Anaesthesiology* 63 (1985) A 369.
- (20) Grant, I. S. e.a.: The audiovisual reaction time test. Use in assessment of recovery from Althesin anaesthesia. *Anaesthesia* 35 (1980) 869-872.
- (21) Grote, B., Doenicke, A.: Benzodiazepine. In: Ahnefeld, F. W. e.a.: (Hrsg.): Die intravenöse Narkose. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1981).
- (22) Grote, B. e.a.: Midazolam. Dosisfindung mit Hilfe des Enzephalogramms. *Anästhesist* 29 (1980) 635-636.
- (23) Heizmann, P., Ziegler, W. H.: excretion and metabolism of  $^{14}\text{C}$ -Midazolamin humans following oral dosing. *Arzneim. Forsch./drug res.* 31 (II) Nr. 12 a (1981) 2220-2223.
- (24) Hunkeler, W. e.a.: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature* 290 (1981) 514-516.
- (25) Johnston, M.: Anxiety in surgical patients. *Psychol. med.* 10 (1980) 145-152.
- (26) Johnston, M.: Pre-operative emotional states and post-operative recovery. In: Guggenheim, F. G. (Hrsg.): Psychological aspects of surgery. Karger Verlag (1986).
- (27) Jurna, I.: "Analgetika". In: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 5. Aufl. (1983). Bibliographisches Institut Mannheim/Zürich
- (28) Kähler, M.: Einführung in das Datenanalysesystem SPSS, Vieweg Verlag Braunschweig/Wiesbaden 1985.

- (29) Kataoka, Y. e.a.: The mammillary body is a potential side of anti-anxiety action of benzodiazepines. Brain Research 241 (1982) 374-377.
- (30) Klopfenstein, C.: Midazolam as oral premedication in local anaesthesia. Arzneim. Forsch./drug res. 31 (II) Nr. 12 a (1982) 2238.
- (31) Klotz, U. e.a.: Pharmacokinetics of the selective benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 27 (1984) 115-117.
- (32) Klotz, U. e.a.: Flunitrazepam and lormetazepam do not affect the pharmacokinetics of the benzodiazepine antagonist RO 15-1788. Br. J. Clin. Pharm. 19 (1985) 95-98.
- (33) Larsen, R.: Anästhesie. Urban & Schwarzenbeck Verlag Münche, Wien, Baltimore (1985).
- (34) Lauven, P. M. e.a.: The effects of a benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. Anaesthesiology 63 (1985) 61-64.
- (35) Lauven, P. M. e.a.: Wirksamkeit des Benzodiazepin-Antagonisten RO 15-1788 nach einer Anästhesie mit Flunitrazepam-Einleitung. Anaesth. Intensivther. Notfallmed. 21 (1986) 311-314.
- (36) Lauven, P. M.: Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem neuen wasserlöslichen Benzodiazepin Midazolam. Anästhesist 30 (1981) 280-283.
- (37) Laux, L. e.a.: Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Beltz-Verlag.

- (38) Lebowitz, P. W., Clarck, J. L., Dedrick, D. F., Zaidan, J. R., Crone, R. K.: "Praktische Anästhesie" (Dt. Übersetzung von Burchardin, H., Larsen, R.) Georg Thieme Verlag Verlag Stuttgart, New York (1982).
- (39) Lenz, G. e.a.: MEMO-Anästhesie. Enke Verlag Stuttgart (1985).
- (40) Madler, Ch., Parth, P.: Vigilanz nach Benzodiazepin-applikation. Neurophysiologische Untersuchungen nach Injektion von Flunitrazepam. Anaesth. Intensivmed. 25/2 (1984) 53-59.
- (41) Madler, Ch., Mendl, G., Angster, R., Weber, W., Pöppel, E.: Anxiety and mood in patients with kidney stones; a comparison of ESWL and invasive treatment. In: Gravenstein, J. S., Peter, K.: Extracorporeal shock wave lithotripsy for kidney stone removal. Butterworth (1984).
- (42) Mendl, G.: Vigilanz im postoperativen Verlauf. Untersuchungen zum Kurz- und Langzeitgedächtnis unter dem Einfluß von Allgemein-Anästhesie. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades, vorgelegt an der Leopold-Franzens-Universität, Innsbruck (1985).
- (43) Möhler, H., Richards, G. J.: Agonist and antagonist benzodiazepine receptor interaction in vitro. Nature 295 (1981) 763-764.
- (44) Möhler, H. e.a.: Autoradiographic localisation of benzodiazepine receptors in immunocytochemically identified  $\gamma$ -aminobutyrgic synapses. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 78 (1981) 1935.
- (45) Möhler, H., Okada, T.: Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. Science 198 (1977) 849-851.

- (46) Nakatuska, I. e.a.: Benzodiazepines and their metabolites: relationship between binding affinity to the benzodiazepine receptor and pharmacological activity. *Life Sciences* 36 (1984) 113-119.
- (47) Nicoll, R. A.: Selective actions of barbiturates on synaptic transmission. In: Lipton, M. A. e.a. (Hrsg.): *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven press, New York (1973).
- (48) Polc, P. e.a.: A three-state model of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepine antagonist RO 15-1788, benzodiazepines tranquilizers,  $\beta$ -carbolines, and phenobarbital. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 321 (1982) 260-264.
- (49) Polc, P. e.a.: Electrophysiological studies on the specific benzodiazepine antagonist RO 15-1788. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 316 (1981) 317-325.
- (50) Pieri, L. e.a.: Pharmacology of midazolam. *Arzneim. Forsch/drug res.* 31 (II) Nr. 12 (1981) 2180-2200.
- (51) Reves, J. G. e.a.: Midazolam. Pharmacology and uses. *Anaesthesiology* 62 (1985) 310-324.
- (52) Sachs, L.: *Angewandte Statistik*, 6. Aufl. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1983.
- (53) Schmidt, R. F. (Hrsg.): *Grundriß der Neurophysiologie*. Reihe Heidelberger Taschenbücher Nr. 96, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979).
- (54) Scott, W. e.a.: Choice reaction time. A method of measuring postoperative psychomotor performance derements. *Anaesthesia* 38 (12) (1983) 1162.

- (55) Spielberger, C. D.: Streß und Angst. Beltz-Verlag Weinheim (1980).
- (56) Spielberger, C. D. e.a.: Emotional reactions to surgery. Journal of consulting and clinical psychology 40 (1973) 264-271.
- (57) Squires, R. F., Breastrup, C.: Benzodiazepines receptors in rat brain. Nature 226 (1977) 732-734.
- (58) Tarnow, J.: Prämedikation. In: Ahnefeld, F. W. e.a. (Hrsg.): Die intravenöse Narkose. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1981).
- (59) Tolksdorf, W.: Der präoperative Streß. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio (1985).
- (60) Tolksdorf, W. e.a.: Midazolam i.m. zur Prämedikation. Wirkungen, Nebenwirkungen, Dosierung. In: Brückner, J. B. (Hrsg.): Kinderanästhesie/Prämedikation, Narkoseeinleitung. Springer Verlag Heidelberg (1983).
- (61) Vickers, M. D.: The measurement of recovery from anaesthesia. Brit. J. of Anaesth. 37 (1965) 296-302.
- (62) Vinik, H. R. e.a.: Premedication with intramuscular midazolam: A prospective randomized double-blind controlles study. Anaesth. Analg. 61 (1982) 933-937.
- (63) Vree, T. B. e.a.: Simultaneous determination and pharmacocinetics of midazolam and its hydroxymetabolites in plasma and urine of man and dogby means of high-performance liquid chromatography. Arzneim. Forsch./drug res. 31 (II) Nr. 12 a (1981) 2215-2219.
- (64) Wechsler, D.: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. (1956).

- (65) V. Zerssen, D., Koellner, D. M.: Die Befindlichkeitsskala. Manual. Beltz Verlag Weinheim.
- (66) Ziegler, W. H. e.a.: Relations entre l'effet clinique et la pharmacocinétique du midazolam après administration i.m. et i.v. chez des volontaires. *Arzneim. Forsch./drug res.* 31 (II) Nr. 12 a (1981) 2296-2215.

## LEBENS LAUF

Enrico Calzia

|                   |                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geboren:          | am 07. Januar 1962 in Genua (Italien)                                                                                                                                   |
| Eltern:           | Vater als Diplom-Volkswirt im internationalen<br>Rohstoffhandel tätig,<br>Mutter Buchhalterin                                                                           |
| 1967 - 1971:      | Besuch der Grundschule in Genua                                                                                                                                         |
| 1971 - 1980:      | Besuch des Gymnasiums in München                                                                                                                                        |
| Im Mai 1980:      | Abitur                                                                                                                                                                  |
| Von 1980 bis 1986 | Studium der Humanmedizin, bis 1982<br>an der Universität Regensburg, später an<br>der Ludwigs-Maximilians-Universität<br>in München<br>Ärztliche Prüfung im Herbst 1986 |
| Ab 01. Juni 1987  | als wissenschaftlicher Mitarbeiter am<br>Max-Planck-Institut für<br>experimentelle Medizin in Göttingen tätig                                                           |









